

Title	膀胱炎に関する研究 第III編:耐性菌及び抗生物質併用療法に関する研究
Author(s)	日野, 豪
Citation	泌尿器科紀要 (1959), 5(10): 1014-1027
Issue Date	1959-10
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/111843">http://hdl.handle.net/2433/111843</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 膀胱炎に関する研究

## 第Ⅲ編 耐性菌及び抗生物質併用療法に関する研究

京都大学医学部泌尿器科教室（主任 稲田 務 教授）

助 手 日 野 豪

## Studies on Cystitis

Report III. On Antibiotic Resistant Strains and on the  
Combination Treatment with Antibiotics

Takeshi HINO

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director : Prof. T. Inada)*

This report deals bacteriological studies on sensitivity of antibiotic resistant strains to other antibiotics, and on effect of combination of antibiotics.

1) In vitro *M. pyog. var. aureus* 209P strain became quickly and strongly resistant to streptomycin, and *E. coli* communior FCR strain became quickly resistant to chloramphenicol.

2) The 209P strain aquired resistance to penicillin in vitro was slightly more sensitive to streptomycin and chloramphenicol than the original strain. The 209P strain aquired resistance to streptomycin was slightly more sensitive to chloramphenicol than the original strain. The FCR strain aquired resistance to streptomycin was slightly more sensitive to chloramphenicol than the original strain and the FCR strain aquired resistance to chlortetracycline was slightly more sensitive to streptomycin.

Using 209P strain cross resistance of chlortetracycline with oxytetracycline and using FCR strain cross resistance of chloramphenicol with chlor- and oxytetracycline and of chlortetracycline with oxytetracycline were observed.

3) Antibiotic sensitivity test to antibiotic resistant strains containing 56 strains of *M. pyog. var. albus* and 11 of *M. pyog. var. aureus* isolated from vesical urine of patients with cystitis showed cross resistance of chlortetracycline with oxytetracycline. The test to antibiotic resistant 17 *Coli*-type colon bacillus strains showed cross resistance of chloramphenicol with chlor- and oxytetracycline and of chlortetracycline with oxytetracycline. All of the *M. pyog. var. albus* strains resistant to other antibiotics was resistant to penicillin too, all of the *M. pyog. var. aureus* resistant to chlor- and oxytetracycline was resistant to penicillin and streptomycin too and the greater part of these aureus strains resistant to streptomycin was resistant to penicillin too.

No double resistance to chloramphenicol and chlortetracycline, to chloramphenicol and oxytetracycline, to erythromycin and chlortetracycline and to erythromycin and oxytetracycline was shown by the observation on these *M. pyog. var. albus* strains. By the observation on these *Coli*-type strains no double resistance to streptomycin and chloramphenicol was shown.

4) Oleandomycin revealed activity against *M. pyog. var. aureus* 209P strains which had become resistant in vitro to penicillin, to streptomycin, to chloramphenicol, to chlortetracycline, to oxytetracycline and to erythromycin, and against clinical strains of staphylococci resistant to these antibiotics. Treatment for acute cystitis with oleandomycin was successfully performed.

5) Test for inhibiting effect to growth of 209P strain showed potentiative effect between erythromycin and penicillin, chloramphenicol and oxytetracycline and between oleandomycin and penicillin, chloramphenicol and tetracycline, indifferent effect between erythromycin and streptomycin and antagonistic effect between oleandomycin and streptomycin.

Test for inhibiting effect to growth of clinical isolated staphylococcus strains showed potentiative effect between erythromycin and oxytetracycline.

Test for inhibiting effect to growth of FCR strain showed potentiated effect between erythromycin and oxytetracycline.

6) Treatment for acute cystitis with combination of erythromycin and oxytetracycline was successfully performed.

## I 耐性ブドウ球菌及び大腸菌の他種 抗生物質に対する態度

前編において膀胱炎患者より分離されたブドウ球菌中抗生物質耐性株が数多く存在する事を述べた。抗生物質による治療に際して臨床的に感受性テストにより抗生物質を選択する事は広く行われているが、一つの抗生物質耐性株が他の抗生物質に対し如何なる態度をとるかという事が抗生物質の選択に対して問題となる。その一つの態度は一つの抗生物質に耐性をもった菌株は同時に他のある種の抗生物質にも抵抗性を獲得している（交叉耐性）という事実であり、他は一つの抗生物質に耐性をもった菌株は他のある種の抗生物質に対して感受性を増しているという事実である。前者に対しては最初 Pansy, Clapper, Fusillo等によつて研究されて以来多くの人々により研究されており、後者に対しては Monnier, Barber, Bondi 等の報告がある。私は試験管内にて各種抗生物質に耐性を獲得せしめたブドウ球菌および大腸菌の他の抗生物質に対する感受性について実験し、膀胱炎患者の膀胱尿中より分離された耐性ブドウ球菌および大腸菌について単一および重複抵抗株を整理し抗生物質に対する態度を観察した。

### 1 実験観察

#### i) ブドウ球菌の耐性獲得について

##### (i) 実験材料及び方法

菌はFDA209P株を用い、抗生物質としては、初代、5代、10代の感受性判定に Penicillin (PCと略す), Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CM), Chlortetracycline (AM), Oxytetracycline (TM) はP社の Antibiotic diagnostic kitを用い、Erythromycin (EM) はS社の Ilotycin 純結晶末を用いた。又耐性菌作製のためにはPCとして Crystalline Penicillin G sodium, SMとして Dihydrostreptomycin sulfate, CMとして筋注用 Chloromycetin, AMとしてL社の Aureomycin 純結晶末, TMとして静注用 Terramycin hydrochloride, EMとして静注用 Ilotycin glucoheptonateを用いた。各抗生物質は滅菌蒸留水にて溶解しPC及びSMは実験の都度、他の抗生物質は50ccメスコルベンに溶解注入して氷室に保存し、5日目毎に更新して効力の低下しない様にした。原株感受性はPCには0.04u/cc, SMには3.2mcg/cc, CMには1.25mcg/cc, AM及びTMには0.32mcg/cc, EMには0.008mcg/ccであつた。

培地は乾燥ブイヨン培地（栄研）を以て作成し(pH 7.2)、之により各種抗生物質の倍数稀釈列を作り、これに予めブイヨンに37°C 24時間培養した菌浮遊液を1白金耳つつ移植し、37°C、24時間培養後その最高濃度に発育したものを更に次代に植え、次いでこれをくり返しつつ耐性を獲得せしめた。

##### (ii) 実験成績

成績は表1の如くPCに於ては5代にて原株の16

表1 209P の各種抗生物質に対する試験管内耐性獲得

抗生物質	原株	5代	10代
PC	0.04 u/cc	0.63 u/cc (16×)	1.25 u/cc (32×)
SM	3.2 mcg/cc	1 mcg/cc (300×)	63 mcg/cc (20,000×)
CM	1.25 mcg/cc	1.25 mcg/cc (1×)	2.5 mcg/cc (2×)
AM	0.32 mcg/cc	0.63 mcg/cc (2×)	10 mcg/cc (32×)
TM	0.32 mcg/cc	0.63 mcg/cc (2×)	5 mcg/cc (16×)
EM	0.08 mcg/cc	0.32 mcg/cc (4×)	0.125mcg/cc (16×)

倍, 10代にて32倍, SM では5代にて300倍, 10代にて20,000倍, CM では5代にて原株と変わらず, 10代にて2倍, AM, TM では5代にて各々2倍, 10代にて32倍及び16倍, EM では5代にて4倍, 10代にて16倍の抵抗性を示した。

ii) 大腸菌の耐性獲得について

(i) 実験材料及び方法

菌は *E. Coli communior* FCR を用いた。抗生物質は SM, CM, AM, TM を用いて行い, 209P に於けると同様に行った。雑菌混入の有無をたしかめるため5代, 10代及び20代目に遠藤, サツカロゼ マンニット, Kligler 培地を用いて確認した。原株感受

性は SM には 6.3mcg/cc, CM には 12.5mcg/cc, CM には 12.5mcg/cc, AM には 6.3mcg/cc, TM には 3.2mcg/cc であった。

(ii) 成績

SM に於ては5代にて32倍, 10代にて64倍, CM に於ては5代にて64倍, 10代にて130倍の耐性獲得を示した。AM 及び TM に於ては同様な経過を示し5代にて各々2倍, 10代にて各々4倍, 20代にて AM 8倍, TM 16倍であった(表2)

iii) 耐性ブドウ球菌の他の抗生物質に対する態度

PC 5代耐性株は CM に対し 0.63mcg/cc の感受性, 即ち原株の2倍の感受性を示し, 10代耐性株は

表2 FCR の各種抗生物質に対する試験管内耐性獲得

抗生物質	原株	5代	10代	20代
SM	6.3 mcg/cc	200 mcg/cc (22×)	400 mcg/cc (64×)	
CM	12.5 mcg/cc	800 mcg/cc (64×)	1.6 mcg/cc (130×)	
AM	6.3 mcg/cc	12.5 mcg/cc (2×)	25 mcg/cc (4×)	50 mcg/cc (8×)
TM	3.2 mcg/cc	6.3 mcg/cc (2×)	12.5 mcg/cc (4×)	50 mcg/cc (16×)

表3 耐性 209P の他種抗生物質に対する感受性変化

抗生物質 耐性株	5代耐性株						10代耐性株					
	PC	SM	CM	AM	TM	EM	PC	SM	CM	AM	TM	EM
PC耐性株		1×	2×	1×	1×	1×		2×	1×	1×	1×	1×
SM耐性株	1×		2×	1×	1×	1×	1×		1×	1×	1×	1×
CM耐性株							1×	1×		1×	1×	1/2×
AM耐性株	1×	1×	1×		1/2×	1×	1×	1×	1×		1/8×	1×
TM耐性株	1×	1×	1×	1/2×		1×	1×	1×	1×	1/8×		1×
EM耐性株	1×	1×	1×	1×	1×		1×	1×	1×	1×	1×	

SM に対し原株の2倍の感受性 (1.6mcg/cc) を示した. SM 5代耐性株は CM に対し2倍の感受性 (0.63 mcg/cc) を示し, 10代耐性株には変化がなかった. CM 10代耐性株は EM に対し1/2倍の感受性, 既ち2倍の耐性 (0.16mcg/cc) を示した. AM 5代耐性株

は TM に対して2倍の耐性 (0.63mcg), 10代耐性株は TM に対し8倍の耐性 (2.5mcg/cc) を示した. TM 耐性株は AM 耐性株の TM に対してとつた耐性変化と同じ結果を AM に対してとつた. EM 耐性株は他の抗生物質に対して変化を示さなかった.

表4 耐性 FCR の他種抗生物質に対する感受性変化

耐性株	5 代 耐 性 株				10 代 耐 性 株				20 代 耐 性 株			
	SM	CM	AM	TM	SM	CM	AM	TM	SM	CM	AM	TM
SM耐性株		1×	1×	1×		2×	1×	1×				
CM耐性株	1×		1/8×	1/16×	1×		1/32×	1/32×				
AM耐性株	1×	1×		1/2×	1×	1/8×		1/4×	2×	1/16×		1/16×
TM耐性株	1×	1×	1/2×		1×	1/4×	1/4×		1×	1/16×	1/16×	

## iv) 耐性大腸菌の他の抗生物質に対する態度

SM 5代耐性株は他の抗生物質に対し感受性の変化を示さず, 10代耐性株は CM に2倍の感受性 (6.3 mcg/cc) を示した. CM 5代耐性株は AM に対し8倍の抵抗性 (50mcg/cc), TM に対し16倍の抵抗性 (6.3mcg/cc) を示し, 10代耐性株は AM 及び TM に対し32倍の抵抗性を示した. AM 5代耐性株は TM に対し2倍の抵抗性 (100mcg/cc), TM 10代耐性株は CM に対し8倍の抵抗性に対し4倍の抵抗性を示し, 20代耐性株は SM に対し4倍の抵抗性 (3.2mcg/cc), CM 及び TM に対し16倍の抵抗性を示した. TM 5代耐性株は AM に対し2倍の抵抗性を示し, 10代耐性株は CM 及び AM に対し4倍, 20代耐性株は CM 及び AM に対し16倍の抵抗性を示した.

## 2 臨床観察

膀胱炎患者186名の膀胱尿中より分離した諸菌株の抗生物質感受性については第2編表12に示したが, この内抗生物質に, 感受性ディスク法により比較的抵抗性及び抵抗性を示した白色ブドウ球菌の内 PC, SM, CM, AM, TM, EM のすべてに対し感受性検査を行った65株, 同じく黄色ブドウ球菌12株, 及び SM, CM, AM, MTのすべてに感受性検査を行い, これ等の抗生物質に比較的抵抗性及び抵抗性を示したColi型大腸菌21株について, これ等の抗生物質に対し単独及び重複抵抗性株を分類観察した.

## i) 白色ブドウ球菌

表5に示す如く抗生物質比較的抵抗性及び抵抗性白色ブドウ球菌65株中, PC のみに比較的抵抗性及び抵抗性 (以下2者を含めて抵抗性と記す) を示した3株, SM のみに抵抗性を示した5株, TM のみに抵抗

表5 抗生物質耐性白色ブドウ球菌の単独及び重複抵抗性株数

	抵抗性株数	単独抵抗性	重 複 抵 抗 性					
			PC	SM	CM	AM	TM	EM
PC	59	3	＼	37	13	25	20	6
SM	42	5	37	＼	5	5	6	1
CM	13	0	13	5	＼	1	0	2
AM	25	0	25	5	1	＼	19	0
TM	21	1	20	6	0	19	＼	0
EM	6	0	6	1	2	0	0	＼
計	65 株	9 株	56 株					

性を示した1株, 計9株を除き他の56株はすべて2種或はそれ以上の抗生物質に対し抵抗性を示した. 又これらの重複抵抗株はすべてPCに対し同時に抵抗性であった. AMとTMに同時に抵抗性を示すものが19株あつたが, これはTM抵抗株数に対し90%, AM抵抗株数に対し76%を占める. 即ち, PCと他の抗生物質及びAMとTMの間には重複抵抗性を示す率

が高い. これと全く逆の関係がCMとAM及びTMとの間に見られ, CMとAMに同時に抵抗性を示すものが1株, CMとTMに同時に抵抗性を示すものは存在しなかつた. EMには抵抗株が少なかつたが, EMとAM及びTMの間には重複抵抗株が見られなかつた.

#### ii) 黄色ブドウ球菌

表6 抗生物質耐性黄色ブドウ球菌の単独及び重複抵抗性株数

	抵抗性株数	単独抵抗性	重 複 抵 抗 性					
			PC	SM	CM	AM	TM	EM
PC	9	0	\	6	1	5	5	0
SM	9	1	6	\	1	5	5	0
CM	2	0	1	1	\	0	0	0
AM	5	0	5	5	0	\	5	0
TM	5	0	5	5	0	5	\	0
EM	0	0	0	0	0	0	0	\
計	12株	1株	11株					

表6に示す如く抵抗性黄色ブドウ球菌12株中, 単独抵抗性を示したものはSMに対する1株のみであつた. これも白色ブドウ球菌の場合と同様な関係が見られた. 即ちCM以外の抗生物質に対する抵抗株は同時に大半或はすべて同時にPCに対し抵抗性であつた. 又AMとTMの間にはすべて重複抵抗性が認められた. AM, TM抵抗株は同時にSMに対しすべて抵抗性であつた. EMには抵抗株なく, CMに抵抗性を示すものは2株のみであつたが, CMとAM及びTMの間には重複した抵抗株が認められなかつた.

表7 抗生物質耐性 Coli 型大腸菌の単独及び重複抵抗性株数

	抵抗性株数	単独抵抗性	重 複 抵 抗 性			
			SM	CM	AM	TM
SM	19	3	\	0	5	2
CM	7	0	0	\	7	7
AM	13	1	5	7	\	8
TM	8	0	2	7	8	\
計	21株	4株	17株			

#### iii) Coli 型大腸菌

SM, CM, AM, TMの四者に対する感受性を検した36株中これらの抗生物質に抵抗性を示したものは21株であつた. 表7に示す如く, この内SMのみに抵抗性を示したものは3株, AMのみに抵抗性を示したものは1株で, 他の17株はすべて2種或はそれ以上の抗生物質に対し抵抗性を示した. TMに抵抗性を示す株はすべてAMに対し抵抗性であり, AMに抵抗性を示す13株中8株(62%)は同時にTMに抵抗性であつた. 又CM抵抗株は同時にAM及びTMに対しすべて抵抗性であつた. SMとCMの間には重複抵抗株を認めなかつた.

### 3 総括及び考按

菌の耐性獲得に対する実験報告は Rammerkamp, Wolinsky, Chandler, 秋葉, 野村, 高島, 星崎, Gocke, Haight, Wright 等多数の人々により成されているが, 諸家の報告を総合すると, 一般にSMに最も耐性になり易く, PC, CM, EM等に対しては比較的耐性になり易く, AM, TM等のTetracycline系のものには最も耐性になり難いとされている. また, 菌種類により, また同一菌種でも株によつて難

易の序列に可成りの相違がある。例えば秋葉は、大腸菌の菌株により SM に対する耐性獲得に差があり、大腸菌の菌型と耐性獲得の難易の間、原株の感受性の程度と耐性獲得の難易の間には格別の関連がないと述べている。自験例では、黄色ブドウ球菌209Pでは、SMに対し10代継代にて原株の20,000倍の耐性獲得を示し、PC, AM, TM, EMは16~32倍ではほぼ同程度、CMは最も耐性になり難く、10代継代で原株の2倍の耐性獲得を示したのみであつた。またE. Coli communior FCRではCMに対し10代継代にて原株の130倍の耐性獲得を示し、SM 5Mに対しては10代にて64倍の耐性獲得を示した。AMおよびTMに対する耐性獲得は緩慢で20代継代にて8~16倍の耐性獲得を示したのみであつた。このような *in vitro* の成績を以て直接生体内における耐性獲得を説明する事は軽々しく出来ぬことであるが、前編にも述べた如く、逐年的に耐性株が増加していることを考えれば、その一端をうかがうことが出来ると思う。

次にこのようにして作った試験管内耐性獲得黄色ブドウ球菌209Pおよび大腸菌FCRの他種抗生物質に対する感受性を検し、次の結果を得た。即ち、PC耐性209PはSMおよびCMに対し、SM耐性209PはCMに対し感受性が原株の2倍高まり、SM耐性FCRはCMに対し、AM耐性FCRはSMに対し感受性が原株の2倍高まつた。また209PにおいてはAMとTMの間に平行した交叉耐性が認められ、FCRにおいてはAMとTMおよびCMとAM, TMとの間に交叉耐性が認められた。

ある種の抗生物質に耐性を高めて行くと他種抗生物質に感受性が高まる現象は小酒井等により実験せられ、またある種の抗生物質に対する耐性菌を他種抗生物質に耐性にして行くと、先の抗生物質に対する耐性度が著明に低下するという現象は Monnier, Chandler, Barber, Willmark, Bondi, 間宮等により報告されている。小酒井は赤菌をCMまたはTMに耐性を高めて行くと逆にSMに対する感受性を増す菌株のあることを認め、間宮はPC耐性ブドウ球

菌はCMに、SM耐性ブドウ球菌はPCに、TC耐性のものはSMに、EM耐性のものはCMに夫々感受性を増したと述べている。またBarberはPC耐性黄色ブドウ球菌をSM, CMに耐性になるとPC感受性が増加する事、BondiはSM耐性ブドウ球菌を種々の抗生物質或いは化学薬剤を含んだ培地に発育させると種々の程度に感受性株が出来ることを確認している。このような現象はGale, Bellamy, 川俣等により、耐性菌個体にはその代謝に著しい変化があるため、感受性個体より耐性個体の方が薬剤によつて多く障害を蒙るためと説明されている。ともあれ、この現象は耐性菌感染症の治療にあたり、抗生物質選択に大きな意義をもつものと考えられる。

交叉耐性の問題はPansy, Clapper, Fusillo等により研究されて以来多くの人々により検討されている。特にTetracycline系抗生物質相互間には、化学構造式が類似し、作用機序が同一であるために常に平行した交叉耐性が認められている(Gocke, Fusillo, Szybalski, 内藤, 小酒井等)、また球菌におけるEMとCarbomycinとの交叉耐性(Hobson等), NeomycinとBiomycin間の交叉耐性(Szybalski, Wright等)等、またグラム陰性桿菌におけるTetracyclin系抗生物質とCM間の交叉耐性(Gocke, Fusillo, 内藤, 小酒井等)等が挙げられている。またグラム陰性桿菌におけるTetracyclin系抗生物質およびCM耐性株の一方的なPC耐性(Szybalski, 小酒井等), Neomycin耐性株の一方的なSM耐性(Gocke等)等も認められている。このような問題は日常臨床的とも見られることであり、抗生物質使用の際常に参考にされることであるが、膀胱炎患者の尿中より分離した抗生物質抵抗株を整理して次のような所見を得た。即ち分離抗生物質抵抗性白色および黄色ブドウ球菌並びにColi型大腸菌について、三者においてAM, TM間に明らかな交叉耐性が、またColi型大腸菌についてAMおよびTMとCMの間に明らかな交叉耐性が認められた。また白色ブドウ球菌について他の抗生物質に抵抗性の菌株は

ほとんど PC に対し抵抗性であり, 黄色ブドウ球菌について AM および TM 抵抗株すべて PC および SM に抵抗性であり, SM 抵抗性の大半は PC にも抵抗性であつた. これ等のことはブドウ球菌に PC および SM 耐性株が高度に見出されること. および重耐性による結果かと思われる. これと逆に, 白色ブドウ球菌において, CM と AM および TM, EM と AM および TM の間にほとんど或いは全く重複抵抗株が認められなかつた事, また黄色ブドウ球菌において CM と AM および TM の間に重複抵抗株を認めなかつたこと, Coli型大腸菌においてと SM CM との間に重複抵抗株を認めなかつたことは抵抗物質選択の一つの参考になることと思われる.

#### 付 抗生物質耐性ブドウ球菌性膀胱炎に 対する Oleandomycin の効果

*Streptomyces antibioticus* の 1 菌株より得られた Oleandomycin (OM と略す) は Penicillin-Erythromycin 系抗生物質であるが, 抗生物質耐性ブドウ球菌に効果があることが知られている. OM について抗生物質耐性ブドウ球菌の感受性を検し, 耐性ブドウ球菌による膀胱炎に使用してその効果を観察した.

##### 1 感受性検査

まず, 表 1 に示した試験管内耐性獲得 209 P 株について感受性検査を行つた (表 8) 原株の OM 感受性は 0.63mcg/cc であつたが, PC, SM, CM, TM, EM 10代耐性株も SM 耐性株に 1/2 の感受性低下を見たのみで, OM に対しすべて抵抗性を示さなかつた.

次に膀胱炎患者の尿中より分離した抗生物質耐性白

表 8 試験管内耐性獲得 209 P 株の OM に対する感受性

耐性株 (最小発育阻止濃度)	最小発育阻止濃度 (OM)
PC (1.25 u/cc)	0.63 mcg/cc
SM (63 mg/cc)	1.25
CM (25 mcg/cc)	0.63
TM (5 mcg/cc)	0.63
EM (0.16 mcg/cc)	0.63

表 9 抗生物質耐性ブドウ球菌の OM に対する感受性

No.	PC	SM	CM	AM	TM	最小発育阻止濃度 (OM)
白色ブドウ球菌						
1	±	+	+	±	±	0.32 mcg/cc
2	±	±	+	±	±	0.63
3	±	—	+	±	±	2.5
4	—	±	+	±	—	0.63
5	—	±	+	±	±	0.32
6	—	±	±	—	—	0.63
7	—	±	+	+	+	1.25
8	—	±	+	+	±	0.63
9	—	—	+	+	+	0.63
10	—	—	+	+	+	0.63
黄色ブドウ球菌						
11	±	—	+	±	+	0.32
12	±	+	+	—	—	1.15
13	—	±	+	—	—	0.63
14	—	+	±	±	±	0.63

± 強度の感受性      ± 比較的抵抗性  
+ 比較的感受性      — 抵抗性

色ブドウ球菌 10 株及び黄色ブドウ球菌 4 株につき OM に対する感受性を検査した. PC, SM, CM, AM, TM に対する感受性は感受性ディスクを以て検し, 強度の感受性を ±, 比較的感受性を +, 比較的抵抗性を ±, 抵抗性を — で表した. 成績は表 9 の如く, これらの抗生物質抵抗性ブドウ球菌の OM に対する感受性は 0.32 ~ 2.5mcg/cc であり, OM に対する抵抗株は見られなかつた.

##### 2 臨床観察

3 例の急性膀胱炎に使用した.

症例 1, T.M. 22 才 ♀

排尿痛, 頻尿を主訴として来院. 尿中ブドウ球菌を多数認めた. 膀胱鏡検査にて膀胱粘膜は全体に発赤し, 三角部に限局性ビランを認めた. 培養及び感受性検査にて黄色ブドウ球菌にて SM 及び PC に抵抗性ある事を認めた (No. 11). OM に対する感受性は 0.32mcg/cc であつた. 毎 6 時, 500mg 宛 4 日間, 総量 2 g の OM 投与にて 2 週間後に来院した際には尿は清澄, 白血球を認めなかつた.

症例 2 K.S. 30 才 ♂

排尿終末痛及び頻尿を主訴として来院. 膀胱鏡検査



にて膀胱粘膜は全体に発赤している。尿中より Coli 型大腸菌及び黄色ブドウ球菌を分離した。後者は感受性検査にて AM, TM 及び PC に対し抵抗性ある事を認めた (No. 12)。OM に対する感受性は 1.25mcg/cc であつた。まず OM の毎6時, 500mg 宛4日間投与を行い, 自覚症状の軽快を見た。以後 CM 及び Sulfa 剤投与により約10日間にて全治した。

症例3, A.Y. 48才 男

排尿終末痛, 頻尿を主訴として来院。尿中より Coli 型大腸菌及び黄色ブドウ球菌を分離。後者は AM, TM, PC 及び SM に対し抵抗性を示した。OM を毎6時 500mg 宛投与すると同時に SM を毎日 1g 宛注射した。OM 投与総量は 8g (4日), SM 投与総量は 7g (7日) であつた。排尿終末痛は48~60時間にて消失し, 尿は清澄となり, ブドウ球菌を認めなくなつた。

### 3 総括及び考按

OM の抗菌スペクトラムについては Sobin, Gagliardi, Fust, Calloch 等の報告があるが, PC または EM とほぼ同様なスペクトラムを持つようである。しかしその特徴とする所は他の抗生物質耐性ブドウ球菌に有効なことで, これについては Sobin 等を始め多数の人々の報告がある。例えば Ross は OM は PC, SM, CM, Tetracycline 類, Polymixin B と交叉耐性を示さないと述べ, Noyes 等は大部分が PC および Tetracycline 類に耐性である臨床患者から分離されたブドウ球菌 100株の中, 95%以上が OM に感受性があつたと報じている。自験例においても PC, SM, CM, TM, EM の試験管内耐性獲得209P は OM に対し原株とほぼ同じ感受性を示し, 膀胱炎患者より分離した PC, SM, CM, AM, TM 耐性ブドウ球菌は OM に対し 0.32~2.5mcg/cc の受感性を示した。また耐性ブドウ球菌による膀胱炎に対して満足すべき効果を認めた。しかし, English 等は試験管内における OM に対するブドウ球菌の耐性発現は TM よりはるかに急速であると述べ, Noyes 等は自然にまたは後天的に OM 耐性になつた菌は PC および EM に対し耐性になる傾向があつたと報告して居り, 臨床的にも早晩, ブドウ球菌に対する PC と同様な運命をたどる事が予想される。

## Ⅱ 抗生物質の併用効果

抗生物質相互間或は他の化学療法剤との併用治療は, 副作用の防止, 耐性化の防止或いはその相乗作用による効果を期待して日常行われている事柄であり, 特に結核化学療法における併用療法は常識的に行われている。以前より PC と SM, SM と TM, PC と Sulfa 剤, SM と BCG, 抗生物質と副腎皮質ホルモン等の併用療法が行われて居り, 最近では抗生物質と  $\gamma$ -Globulin (Fisher, Waisbren 等), 尿路感染症における抗生物質と Nitrofurantion (Clapper 等) 等の併用療法が発表されている。

私は表5, 6に見られる如く, 膀胱炎患者の尿中より分離したブドウ球菌に EM 耐性株が少く, 又他の抗生物質と重複した耐性株が少い事を知り, EM 及び EM 系抗生物質である OM と他の抗生物質との併用効果を稀釈法にて検討し, EM と Tetracycline 系抗生物質による膀胱炎の治療効果を検討したのでここに報告する。

### 1 試験管内併用効果

#### i) 黄色ブドウ球菌 FDA 209P

#### (i) 実験方法

ブイヨン培地 (pH 7.2) を用いて EM と PC, SM, CM, TM 及び OM と PC, SM, CM, TM の種々の濃度の組合せの稀釈列 (倍数稀釈列) を作り, 之にあらかじめブイヨン培地に 37°C, 24時間培養した 209P を 1白金身宛移植し, 更に 37°C, 24時間培養してその最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。209P に対する MIC は PC は 0.08u/cc, SM は 3.2mcg/cc, CM は 1.25mcg/cc, TM は 0.32mcg/cc, EM は 0.08mcg/cc, OM は 0.63mcg/cc であつた。判定は2種抗生物質の以下の濃度の組合せで発育が阻止された場合は協力作用ありとし, その逆の場合は拮抗作用ありとし, MIC の1/2の濃度の組合せで発育が阻止される場合を相加作用, それ以下の濃度の組合せで発育が阻止される場合を相乗作用ありとした。

#### (ii) 成績

成績は表10に示す如く, EM と PC の併用効果は相乗的であつた。即ち PC の 0.005u/cc (MIC/8) と EM の 0.04mcg/cc (MIC/2) 及び PC の 0.02u/cc (MIC/2) と EM の 0.02mcg/cc (MIC/4) の組合せにて発育が阻止された。EM と SM は拮抗作用を

示さず、EM と CM, EM と TM は相乗的併用効果を示した。

又表11に示す如く、OM と PC, OM と CM, OM と TM は相乗的併用効果を示し OM と SM は拮抗

表10 EMと他種抗生物質の併用 (209P)  
1. PC

EM mcg/cc	PC u/cc						
	0	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005	0.0025
0	+	-	-	+	+	+	+
0.16	-	-	-	-	-	-	-
0.08	-	-	-	-	-	-	-
0.04	+	-	-	-	-	-	+
0.02	+	-	-	-	+	+	+
0.01	+	-	-	+	+	+	+
0.005	+	-	-	+	+	+	+
0.0025	+	-	-	+	+	+	+

2. SM

EM mcg/cc	SM mcg/cc					
	0	6.3	3.2	1.25	0.63	0.32
0	+	-	-	+	+	+
0.32	-	-	-	-	-	-
0.16	-	-	-	-	-	-
0.08	-	-	-	-	-	-
0.04	+	-	-	+	+	+
0.02	+	-	-	+	+	+
0.01	+	-	-	+	+	+

3. CM

EM mcg/cc	CM mcg/cc						
	0	2.5	1.25	0.63	0.32	0.16	0.08
0	+	-	-	+	+	+	+
0.16	-	-	-	-	-	-	-
0.08	-	-	-	-	-	-	-
0.04	+	-	-	-	-	-	-
0.02	+	-	-	-	-	-	+
0.01	+	-	-	-	-	+	+
0.005	+	-	-	-	-	+	+

4. TM

EM mcg/cc	TM						
	0	0.63	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02
0	+	-	-	+	+	+	+
0.16	-	-	-	-	-	-	-
0.08	-	-	-	-	-	-	-
0.04	+	-	-	-	-	-	-
0.02	+	-	-	-	-	+	-
0.01	+	-	-	-	-	-	+
0.005	+	-	-	-	-	+	+

表11 OMと他種抗生物質の併用 (209P)  
3. CM

OM mcg/cc	CM u/cc					
	0	0.08	0.04	0.02	0.01	0.005
0	+	-	-	+	+	+
1.25	-	-	-	-	-	-
0.63	-	-	-	-	-	-
0.32	+	-	-	-	-	+
0.16	+	-	-	-	+	+
0.08	+	-	-	+	+	+
0.04	+	-	-	+	+	+

2. SM

OM mcg/cc	SM mcg/cc					
	0	12.5	6.3	3.2	1.25	0.63
0	+	-	-	-	+	+
1.25	-	-	-	-	-	-
0.63	-	-	-	-	+	-
0.32	+	-	-	+	+	+
0.16	+	-	-	+	+	+
0.08	+	-	-	+	+	+
0.04	+	-	-	-	+	+

的であつた。

ii) 臨床分離ブドウ球菌

(i) 方法

EM と TM の併用効果を検した。実験方法は(A)と同様である。No. は表9のそれに相当する。

3. CM

CM	mcg/cc						
OM	0	2.5	1.25	0.63	0.32	0.16	0.08
mcg/cc							
0	+	-	-	+	+	+	+
1.25	-	-	-	-	-	-	-
0.63	-	-	-	-	-	-	-
0.32	+	-	-	-	-	-	-
0.16	+	-	-	-	-	-	+
0.08	+	-	-	-	-	+	+
0.04	+	-	-	-	-	+	+

4. TM

TM	mcg/cc						
OM	0	0.63	0.32	0.16	0.08	0.04	0.020
mcg/cc							
0	+	-	-	+	+	+	+
0.63	-	-	-	-	-	-	-
0.32	+	-	-	-	-	-	-
0.16	+	-	-	-	-	+	+
0.08	+	-	-	-	-	+	+
0.04	+	-	-	-	+	+	+

(ロ) 成績

膀胱炎患者尿中より分離された TM 感受性白色ブドウ球菌 (No. 2, 5, 7, 9) 及び黄色ブドウ球菌 (No. 14) に対し, EM と TM はいずれも相乗的併用効果を示した (表12)

iii) 大腸菌 (E. Coli Communion FCR)

FCR を用いて EM と TM の併用効果を検した. FCR に対する TM の MID は 3.2mcg/cc, EM の

表12 EM と TM の併用効果

1. 白色ブドウ球菌 No. 2

TM	mcg/cc						
EM	0	0.63	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02
mcg/cc							
0	+	-	-	+	+	+	+
0.32	-	-	-	-	-	-	-
0.16	+	-	-	-	-	-	-
0.08	+	-	-	-	-	+	+
0.04	+	-	-	-	+	+	+
0.02	+	-	-	+	+	+	+

2. 白色ブドウ球菌 No. 5

TM	mcg/cc						
EM	0	1.25	0.63	0.32	0.16	0.08	0.04
mcg/cc							
0	+	-	-	+	+	+	+
0.63	-	-	-	-	-	-	-
0.32	-	-	-	-	-	-	-
0.16	+	-	-	-	-	-	-
0.08	+	-	-	-	+	+	+
0.04	+	-	-	+	+	+	+

3. 白色ブドウ球菌 No. 7

TM	mcg/cc					
EM	0	5	2.5	1.25	0.63	0.32
mcg/cc						
0	+	-	-	+	+	+
2.5	-	-	-	-	-	-
1.25	-	-	-	-	-	-
0.63	+	-	-	-	-	+
0.32	+	-	-	-	-	+
0.16	+	-	-	-	-	+
0.08	+	-	-	+	+	+

4. 白色ブドウ球菌 No. 9

TM	mcg/cc					
EM	0	5	2.5	1.25	0.63	0.32
mcg/cc						
0	+	-	-	+	+	+
5	-	-	-	-	-	-
2.5	-	-	-	-	-	-
1.25	+	-	-	-	-	+
0.63	+	-	-	-	+	+
0.32	+	-	-	+	+	+

MID は >50mcg/cc であるが, TM の 0.4mcg/cc (MID/8) に EM の 1.25mcg/cc を併用する事により発育が阻止された. 即ち EM と TM の間に相乗的協力作用が見られた (表13)

2 EMとTMの併用による急性膀胱炎治療効果.

急性膀胱炎患者5例に対し EM と TM を併用内服せしめて治療効果を見た. 内容は表14に示す如く, 内4例の尿中より Coli 型大腸菌及び黄色ブドウ球菌が分離され, 他の1例の尿中より Coli 型大腸菌が分

5. 黄色ブドウ球菌 No. 14

TM	mcg/cc						
EM	0	0.63	0.32	0.16	0.08	0.04	0.02
mcg/cc							
0	+	-	-	+	+	+	+
1.25	-	-	-	-	-	-	-
0.63	-	-	-	-	-	-	-
0.32	+	-	-	-	-	-	-
0.16	+	-	-	-	+	-	+
0.08	+	-	-	-	-	+	+
0.04	+	-	-	-	+	+	+

表13 EM と TM の併用効果 (FCR)

TM	mcg/cc						
EM	0	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2
mcg/cc							
0	+	-	-	+	+	+	+
1.25	+	-	-	-	-	-	+
0.63	+	-	-	-	-	+	+
0.16	+	-	-	-	-	+	+
0.08	+	-	-	-	+	+	+
0.04	+	-	-	-	+	+	+
0.02	+	-	-	+	+	+	+

表14 急性膀胱炎に対する TM と EM の併用効果

No.		1	2	3	4	5
年 令 性		28 歳 男	21 歳 女	35 歳 女	35 歳 女	23 歳 男
主 訴		排尿終末痛 頻尿	排尿終末痛 頻尿 血尿	排尿終末痛 頻尿 尿濁	排尿終末痛 頻尿	排尿終末痛 頻尿
分 離 菌	菌 株	Coli 型大腸菌 黄色ブドウ球菌	// //	// //	// //	Coli 型大腸菌
	TMに対する感受性	Coli + S-K +	Coli + S-K +	Coli ± S-K ±	Coli + S-K ++	Coli +
	EMに対する感受性	Soli - S-K +	Coli - S-K ++	Coli - S-K +	Coli - S-K +	Coli -
	投 与 法	TM 0.25 g EM 0.1 g 毎6時 経口	//	//	TM 0.25 g EM 0.2 g 毎6時 経口	TM 0.25 g EM 0.1 g 毎6時 経口
投 与 期 間		4 日	4 日	4 日	2 日	4 日
投 与 総 量		TM4 g, EM1.6 g	TM4 g, EM1.6 g	TM4 g, EM1.6 g	TM2 g, EM1.6 g	TM2 g, EM1.6 g
自覚症状消失までの期間		36~48時間	48 時 間	3 ~ 4 日	36 時 間	3 ~ 4 日
菌消失までの期間		4 日	4 日	4 日	2 日	4 日
効 果		++	++	+	++	+

Coli Coli 型大腸菌

S-K . 黄色ブドウ球菌

離された。感受性ディスク法にて大腸菌が EM に対し全例抵抗性、No. 3 より分離された大腸菌及びブドウ球菌が TM に比較的抵抗性を示す他、大部分は TM 及び EM に比較的感受性を示した。投与方法は TM

と EM を同時に服用せしめ、No. 4 に対し TM 0.25 + EM 0.2g, 毎6時2日間投与したが他の4例には TM 0.25 + EM 0.1g, 毎6時4日間投与を行った。効果は全例顕著であつて、2~4日後には尿中の菌消失

を見た。

### 3 総括及び考按

試験管内にて併用効果を見る際、発育阻止を指標とする場合、生残菌数測定によつて殺菌効果を見る場合、混濁度の測定或は重層法による阻止帯を見る場合等各種の方式がとられている。私のとつた方法は両抗生物質の MID 附近を中心として比較的広範囲な濃度の組合せを作り、これに比較大量 (1 白金耳) の菌を接種して 24 時間培養後の発育阻止を見る方式をとつた。生残菌数の計算は行わなかつたが、これによつて一応併用効果の推定する事が出来ると考える。試験管内成績では、黄色ブドウ球菌 209P に対し、EM は PC, CM, TM との間に相乗的併用効果を示し、SM との間には拮協両作用を示さなかつた。又 OM は PC, CM, TM に対し相乗的併用効果を示し、SM との間に拮抗作用を示した。又臨床分離ブドウ球菌に対しては EM と TM との間に相乗的併用効果が見られた。又、大腸菌 FCR に対しても EM と TM の間に相乗的併用効果が見られた。又急性膀胱炎における EM と TM の併用について 5 例共満足すべき効果を示し、特に TM に比較的抵抗性をもつた大腸菌およびブドウ球菌をもつた第 3 例に於て有効であつた事はこの両抗生物質の相乗的併用効果を示すものであろう。

抗生物質の相乗、相加、拮抗作用については *in vitro* にて Bachman, Armstrong, Jawez, Garrod, Hobby 等を始め非常に多くの人々の実験成績が挙げられている。この併用効果を体型づけたものは Jawez 及びその一派であつて、彼等は抗生物質を 2 群に分ち、第 1 群には PC, SM, Fradiomycin, Bacitracin 等の bacteriocidal group を、第 2 群には CM, AM, TM 等の bacteriostatic group を加え、両群の併用効果に関する仮説を発表した。即ち第 1 群の抗生物質相互間の併用はそのいずれかに菌が感受性であるならばしばしば相乗的に作用し、相互に拮抗性になる事はない。第 2 群の抗生物質は互に拮抗的にも、相乗的でもないが、単に相加作用を示す事がある。菌が第 1 群に高度の感受性を有する時は第 2 群の抗生物質の添

加は抗抗的に作用する結果になるが、逆に第 1 群の抗生物質に比較的耐性があり、第 2 群に比較的感受性がある時はその併用は相乗的になる事がある、第 1 群の抗生物質は第 2 群の抗生物質を抑制しない。Polymixin B は何れにも属しないと発表し、その後第 2 群に EM 及び Car-bomycin を加えた。これによれば OM は EM-Carbomycin 抗生物質群に属するから当然第 2 群に入るべきものであるが、EM は PC, SM と同じく細菌の対数増殖期に最も旺盛な殺菌効果を示す事から、PC や SM と同じ作用機作をもつものとし、第 1 群に入れるべきであるとする人もある (Mathien), この Jawez の仮説はその後彼自身によつても修正され、又多くの人々により検討せられて今日に及んでいる。EM とその他の抗生物質との併用殺菌効果について *in vitro* では Ranz 等に PC とは拮抗的にも協力的にも働かぬ、即ち相互無関係であるとし、TM, CM, AM とは相加的或いは相互無関係に、SM とは相乗的に作用するとしている。又 EM と他種抗生物質との併用による発育阻止効果は中渡瀬によれば、EM と PC, AM, CM, TM とは相な或いは相乗作用があつたと述べている。私の行つた EM と PC, SM, CM, TM 及び OM と PC, SM, CM, TM の併用による発育阻止効果は SM も除きすべて相乗的併用効果であつた。

抗生物質併用療法は Robins and Tompsett が腸球菌性心内膜炎に PC と SM の併用により著効を見、又 Eisenberg が抗生物質単独療法に抗した尿路感染症に AM, TM, CM の併用治療を行つて奏効を見たのを始め非常に多くの奏効例が報告され、最近 Tetracycline に OM を結合せしめた Sigmamycin が作られ有効例が種々報告されている。EM 系抗生物質と他種抗生物質の併用療法はその相乗的相互作用により今後更に検討されるべき問題であると考え

### Ⅲ 結 語

1) 黄色ブドウ球菌 209P 及び大腸菌 E. Coli communior FCR の試験管内耐性獲得を検し、

209Pは SM に対し, FCR は CM に対して速やかに高度の耐性を得る事を知った。

2) 試験管内耐性獲得209P及び FCR の他種抗性物質に対する感受性を検し, PC 耐性209Pは CM 及び SM に対し, SM 耐性209Pは CM に対し, SM に対し感受性が原株の2倍程度高まる事を知った。又209Pに於てはAMと TM の間に平行した交叉耐性が認められ, FCR に於ては AM と TM 及び CM と AM, TM との間に交叉耐性が認められた。

3) 膀胱炎患者の尿中より分離しれ抗生物質抵抗株を整理して次の事を知った。抗生物質耐性ブドウ球菌及び大腸菌にて AM と TM 間に, Coli 型大腸菌に於て AM, TM と CM 間に交叉耐性が認められた。又白色ブドウ球菌にて他の抗生物質抵抗性株はすべて PC に抵抗性であつた。又黄色ブドウ球菌について AM 及び TM 抵抗株はすべて PC 及び SM に抵抗性であり, SM 抵抗株の大半は PC にも抵抗性であつた。

又白色ブドウ球菌に於て, CM と AM 及び TM, EM と AM 及び TM の間に殆んど或いは全く重複した抵抗株を認めなかつた。又 Coli 型大腸菌に於て SM と CM との間に重複した抵抗株を認めなかつた。

4) 抗生物質抵抗性ブドウ球菌による急性膀胱炎に対する OM の治療効果を見た。

5) EM 及び OM と PC, SM, CM, TM との併用による細菌発育阻止効果を検し, 次の結果を得た。即ち黄色ブドウ球菌209Pに対し, EMは PC, CM, TM との間に相乗的併用効果を示し, EM と SM との間には拮抗両作用を認めなかつた。OM と PC, CM, TM との間に相乗的効果が認められ, OM と SM の間には拮抗作用が認められた。

臨床分離ブドウ球菌に対し, EM と TM の間に相乗的併用効果が認められた。

大腸菌 FCR に対して EM と TM の間に相乗的併用効果が認められた。

6) 急性膀胱炎に対し EM と TM の併用療法を行い満足すべき結果を得た。

(御指導, 御校閲を賜つた恩師稲田教授に深謝する)

## 文 献

- 1) Armstrong, C. W. J. and Lerner, A. E.: J. Lab. Clin. Med., **37** 584, 1951.
- 2) Apilz, K.: Virchow's Arch., **293**: 1, 1934.
- 3) 相沢策之助: 日泌誌, **47**: 16, 1956.
- 4) 赤須文男・奥平正江: 産と婦, **7**: 246, 1933.
- 5) 秋葉朝一郎: 医学のあゆみ, **13**: 1, 1952.
- 6) 有村功: 九大同門会報, 60.
- 7) Barber et al.: Lancet, **255**: 461, 1948.
- 8) Broun, O. und Sieves. W.: Ztsch. Hyg. u. Inf., **137** 293, 1953.
- 9) Campbell, M.: Urology I, 1954.
- 10) Campbell, M.: Urology I, 1954.
- 11) Chlandler, C. A. and Schoenbach, E. B.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **64**, 208, 1947.
- 12) Clapper, W. E. et al. Chloromycetin Symposium, 144, 1957.
- 13) Coleman, V. R. et al. PSEBM., **83** 668, 1953.
- 14) Eisenberg, G. M. et al. J. A. M. A., **152**: 1302, 1953.
- 15) Fisher, M. W. and Manning, M. C.: Chloromycetin Symposium, 1, 1957.
- 16) Funnel Am. J. Obst. and Gynec., **67** 6, 1954.
- 17) Fust, B. et al.: Schweiz. Med. Wschr., **44**: 1245, 1956.
- 18) Gagliardi, B.: Mineva Medica **47**III, 87, 1957.
- 19) Garrod, L. P.: Brit. Med. J., **48**17: 953, 1953.
- 20) Gocke, T. M. et al.: J. Lab. Clin. Med. **38**: 719, 1951.
- 21) Height, T. M.: New Eng. J. Med., **247**: 227, 1952.
- 22) Helmholtz J. Urol., **31** 173, 1934.
- 23) Herrel, W. E. and Barber, T. E.: J. A. M. A., **144** 519, 1950.
- 24) 星崎東明: 日本化学療法誌, **4**: 323, 1956.
- 25) 細谷吾・林宏: 化膿性疾患の細菌叢と免疫療法, 克誠堂, 1943.
- 26) 堀内誠三他: 日泌誌, **49**: 650, 1958.
- 27) 飯田孝雄: 日泌誌, **46**: 120, 1955.
- 28) 稲田務: 日泌誌, **41**: 79, 1950.
- 29) 稲田務: 診療之実際, **5**: 65, 1954.

- 30) 稲田務他：泌尿紀要，**2**：117，1956.  
31) 稲田務・日野豪：臨床の日本，**4**：52，1958.  
32) 稲田務他：泌尿紀要，**2**，227，1956.  
33) 稲田務他：泌尿紀要，**3**，349，1957.  
34) 稲田務他：泌尿紀要，**4**，298，1958.  
35) 稲田務他：泌尿紀要，**5**，192，1959.  
36) 稲田務他：泌尿紀要，**4**，52，1958.  
37) 稲田務・日野豪：J. Antibiot., **11**，154，1958.  
38) 伊藤衛門：皮と泌，**21**：299，1959.  
39) 岩田正三・岡山誠一：日泌誌，**48**：902，1957.  
40) 岩下健三・米山士朗：日泌誌，**31**：260，1941.  
41) Jawelz, E. et al.: Am. J. Med. Sci., **222**: 404, 1951.  
42) Jawelz, E. et al. Antibiotics and Chemotherapy, **2**：243, 1952.  
43) Jawelz, E.: Arch. Int. Med., **90**: 301, 1952.  
44) 金沢裕：J. Antibiot. Ser. B. **8**: 401, 1955.  
45) 金子栄寿：日泌誌，**26**，665，1937.  
46) 木村三生夫：J. Antibiot. Ser. B. **5**: 70, 1957.  
47) 久保郁哉他：最新医学，**9**：455，1954.  
48) 黒川一男：日泌誌，**46**，415，1955.  
49) 小西武彦：日泌誌，**48**：924，1957.  
50) 近藤千里，永野周三郎：臨床皮膚泌尿とその領域，**5**：12.  
51) LaCaille, R. A. and Prigot, A.: Antibiotics Annual 1956~1957, 67.  
52) Loughlin, E. H. and Mullin, W. G.: Antibiotics Annual 1956~1957, 63.  
53) Lowsly, O. S. and Kirwin, T. J.: Clin. Urology, 1956.  
54) Mc Curdy et al.: Pediatrics, **9**: 572, 1952.  
55) McLeod, J. W.: Lancet., **7017**: 394, 1958.  
56) 馬杉復三：腎炎その他の研究，寧楽書房：昭23.  
57) 間宮利郎：化学療法誌，**5**：91，1957.  
58) 三谷靖：日婦会誌，**30**，655.  
59) 三国政吉他：化学療法誌，**6**，157，1958.  
60) Needham, G. M. et al.: J. Lab. and Clin. Med., **41** 150, 1953.  
61) 永井吉造：J. Antibiot., **6**：289，1953.  
62) 並木重吉他：臨床皮泌，**12**：1024，1958.  
63) 中渡瀬進 J. Antibiot., Ser. B. **7**：339, **7**：339，1954.  
64) 西村治雄：J. Antibiot. Ser. B, **9**：53，1956.  
65) 西村治雄：J. Antibiot. Ser. B, **9**：58，1956.  
66) 大村順一：内科紀要，**47**，150，1951.  
67) 小川英：日泌誌，**48**，749，1957.  
68) 沖中重雄・柴田整一：最新医学，**13**：75，1958.  
69) Rammercamp, C. H. and Maxon, T.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **51**：386, 1942.  
70) Ranz, L. A. and Randall, E.: Antibiotics and Chemotherapy, **2** 645, 1952.  
71) Ross, S.: Antibiotics Annual 1955~1956, 600.  
72) Schwab, J. H. et al. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **82**：754, 1953.  
73) Seligman, E. and Wasserman, E. J. Imm., **57**：351, 1947.  
74) Sobin, B. A. et al.: Antibiotic Annual 1954~1955, 827.  
75) Spink, W. W.: J. A. M. A., **152**: 585, 1953.  
76) Suter, F.: Handbuch d. Urology.  
77) 酒井俊司：日泌誌，**31**：187，1941.  
78) 桜井洸：臨床婦人科産科，**10**：363，1956.  
79) 佐伯勝男・永井吉造：日本化学療法誌，**6**：371，1958.  
80) 重松俊，鯨島博：泌尿紀要，**5**，199，1959.  
81) 新谷浩：泌尿紀要，**3**：555，1958.  
82) 新谷浩：泌尿紀要，**4**：63，1958.  
83) 新谷浩：泌尿紀要，**4**：213，1958.  
84) Thomas, L. et al. J. Exp. Med. **97**：751, 1953.  
85) 土尾文男・田口良男：日泌誌，**27**：267，1938.  
86) 土尾文男：臨床皮泌，**5**：453，1951.  
87) 土尾文男：臨床皮泌，**5**：505，1951.  
88) 土尾文男：臨床皮泌，**5**：565，1951.  
89) 土尾文男他 日泌誌，**33**：378，1942.  
90) 土尾文男：Achromycin Therapy 1958, 131.  
91) 徳永信三：臨床皮泌，**29**：154，1954.  
92) 徳永信三他：臨床皮泌，**8**：154，1954.  
93) 梅沢浜夫：最新医学，**9**：471，1954.  
94) Weinstein, L.: New Eng. J. Med., **17**：353, 1952.  
95) Weise, R. I. et al. Am. J. Med., **20**：176, 1956.  
96) 山本忠治郎他：日泌誌，**50**：546，1959.  
97) 山本文男：産と婦，**19**：428，1952.  
98) 山際義孝：臨床皮泌，**13**：396，1959.